

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-281676

(P2000-281676A)

(43) 公開日 平成12年10月10日 (2000. 10. 10)

(51) Int.Cl.⁷

C 0 7 D 403/04

識別記号

F I

C 0 7 D 403/04

ターマート* (参考)

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号 特願2000-13653(P2000-13653)

(22) 出願日 平成12年1月24日 (2000. 1. 24)

(31) 優先権主張番号 特願平11-15051

(32) 優先日 平成11年1月25日 (1999. 1. 25)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 00006677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 林 泰正

茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2

山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 吉田 信也

茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2

山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 大崎 朝晟

茨城県高萩市大字赤浜字松久保 160-2

山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 100089200

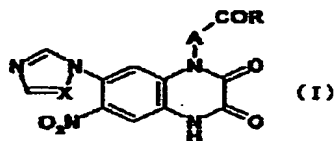
弁理士 長井 省三 (外2名)

(54) 【発明の名称】 AMPA拮抗化合物の新規製造法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 AMPA拮抗作用を有する化合物の、新規な改良製法を提供する。

【解決手段】 下記式 (I)

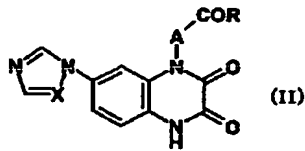


[式中、Aは低級アルキレン、RはOH、低級アルキル- O -など、Xは炭素原子又は窒素原子を示す] で示されるテトラヒドロキノキサリン誘導体の製造方法。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 1) 下記一般式 (I I)

【化1】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)

A: 低級アルキレン

R: OH、低級アルキル-OR、低級アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基

X: 炭素原子又は窒素原子)

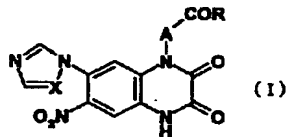
で示される化合物を、硫酸溶液中、硝酸でニトロ化し、反応液を水に分散し、

2) 1) で得られた反応物 a を硫酸中で加水分解した後、冷却し、

3) 2) で得られた反応物 b を水に懸濁させ、過剰のアルカリに溶解させた後、酸で中和し、次いで、所望に応じて低級アルコール又は低級アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいアミンと反応させることからなる式

(I)

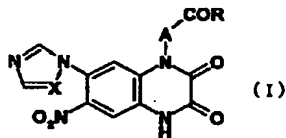
【化2】



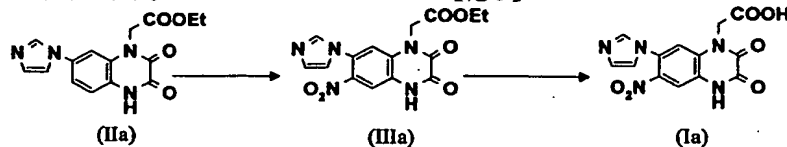
で示されるテトラヒドロキノキサリン誘導体の製造方法。

【請求項2】 下記一般式 (I) の硫酸塩の合成中間体としての使用。

【化3】



(式中の記号は、以下の意味を示す。)



【0004】 即ち、フリー体の目的化合物 (I a) は、上記の工程により製造された。まず、[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸エチル (化合物 (I I a)) を発煙硝酸中でニトロ化後、水酸化ナトリウム水溶液で中和して [2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イ

10

A: 低級アルキレン

R: OH、低級アルキル-OR、低級アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基

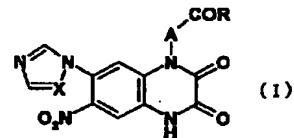
X: 炭素原子又は窒素原子)

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、AMPA拮抗剤として有用な下記一般式 (I) で示されるテトラヒドロキノキサリン誘導体の新規製造法に関する。

【化4】



一般式 (I)

(式中の記号は、以下の意味を示す。)

A: 低級アルキレン

R: OH、低級アルキル-OR、低級アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいアミノ基

X: 炭素原子又は窒素原子)

【0002】

【従来の技術】 一般式 (I) で示される本発明の目的化合物は、医薬品又は医薬品中間体として有用である。一般式 (I) で示される化合物は、W096/10023に開示されている。特に [2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸 (以下、目的化合物 (I a) という。) は、強力なAMPA受容体拮抗作用を有し、脳血管障害急性期の諸症状の治療剤として有用である。W096/10023には、目的化合物 (I a) の塩酸塩及びフリー体の水和物の製造方法が開示されている。該化合物は注射剤として用いられるが、投与の際の液性により、注射剤等の有効成分とする場合はフリー体の方が好ましい。フリー体の製造方法は上記特許公報に実施例として以下のように開示されている。

【0003】

【化5】

【化5】 [2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸エチル (化合物 (I I I a)) を得る。この時、ニトロ化反応でニトロ基の位置異性体である [2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル] 酢酸エチル (5-ニトロ異性体) が副生するが、このものは中和の際に pH を段階的に区切り、濾別することで除去される。次いで、化合物 (I I I a) を水酸化ナトリウム水溶液によりエステルを加水

50

分解後、塩酸で中和して目的化合物(Ia)の粗結晶を得、次いで希塩酸で再結晶して目的化合物(Ia)の塩酸塩とした後、水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、塩酸で中和することにより製造される。

【0005】また、本発明の目的化合物(Ia)の大量合成法として上記公知方法の改良方法を実施していた。この方法によれば、[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル(化合物(I Ia))を発煙硝酸中でニトロ化後、水酸化ナトリウム水溶液で中和して[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル(化合物(I I Ia))、及び[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル(5-ニトロ異性体)の混合物を得る(6-ニトロ体:5-ニトロ体=3:1)。次いで、上記混合物を水酸化ナトリウム水溶液で加水分解後、塩酸で中和して目的化合物(Ia)の粗結晶を得る。この時、前段階反応で副生した5-ニトロ異性体も同様に加水分解され、目的化合物(Ia)に対応する5-ニトロ異性体を与えるが、中和の際にpHを段階的に区切り、濾別することで除去される。得られた目的化合物(Ia)の粗結晶を希塩酸で再結晶し、目的化合物(Ia)の塩酸塩とした後、水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、塩酸で中和することにより合成される。本製法で得られる目的化合物(Ia)は、無水物又は水和物である。上記の製造法において、[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸(目的化合物(Ia))を工業的に製造する際の課題は、(1)大量の発煙硝酸を使用することにより、ニトロ化反応が暴走する可能性があり危険性が高いこと、(2)大量の発煙硝酸の取り扱いが困難なこと、(3)ニトロ化反応で副生するニトロ基の位置異性体の除去が、pHの段階的調整による濾別工程が必要であり作業的に非効率なこと、(4)目的化合物(Ia)がアルカリ状態で不安定なため、アルカリ条件下でのエステルの加水分解は、目的化合物(Ia)の分解を引き起こしてしまうこと、であり、これらの改善が求められていた。従来の製造方法よりも、安全で、効率的な一般式(I)で示される化合物の製造方法の確立が求められていた。

【0006】

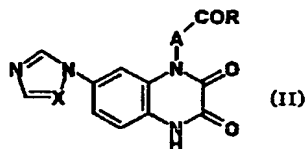
【発明が解決しようとする課題】上記欠点を克服すべく鋭意検討した結果、本発明者らは以下に示す新規な製造法を完成させた。

【0007】

【課題を解決するための手段】即ち、本発明は、

1) 下記一般式(I I)

【化6】

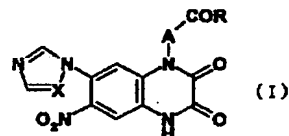


(式中のA、R、及びXはは、前記の意味を示す。)で示される化合物を、硫酸溶液中、硝酸でニトロ化し、反応液を水に分散し、

2) 1) で得られた反応物aを硫酸中で加水分解した後、冷却し、

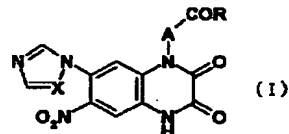
3) 2) で得られた反応物bを水に懸濁させ、過剰のアルカリに溶解させた後、酸で中和し、次いで、所望に応じて低級アルコール又は低級アルキルでモノ又はジ置換されていてもよいアミンと反応させることからなる式(I)

【化7】



で示されるテトラヒドロキノキサリン誘導体の製造方法である。また、本発明は下記一般式(I)の硫酸塩の合成中間体としての使用に関する。

【化8】



(式中のA、R、及びXはは、前記の意味を示す。)

【0008】一般式(I)で示される化合物の製造法について更に説明すると、次の通りである。本明細書の一般式の定義において、特に断らない限り「低級」なる用語は炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味する。「低級アルキル」は直鎖状または分岐状の炭素数1~6の低級アルキルを意味し、好ましくは炭素数1~4の低級アルキルである。「硫酸塩」とは、一般式

(I)で示される化合物の硫酸付加化合物を意味し、無水物であっても、結晶水を含んでいてもよい。好ましくは、[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチルの硫酸塩、又は[2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸の硫酸塩である。

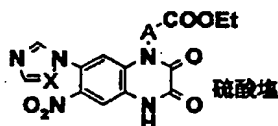
【0009】本発明の製造方法を詳細に説明する。工程1においてニトロ化は化合物(I I)に対して2~4倍容量の硫酸中、対応量の硝酸でニトロ化を行う。ニトロ化試薬としては、硝酸の他に硝酸塩などが考えられ、尿素を添加しても良い。ニトロ化反応の反応温度は特に限

定はないが、好ましくは -10°C ～ 10°C であり、通常2～4時間で反応は終了する。上記反応液は生成物に対して15～25倍容量の冷水に分散させ、 $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ で2～48時間攪拌するのが好ましい。得られた反応物aは、濾取し、次の工程で用いる。工程2において、加水分解は生成物の5～15倍容量の $0.5\sim 3\text{mol/L}$ 硫酸中で行う。反応に用いられる硫酸の濃度は、好ましくは $0.5\sim 1\text{mol/L}$ である。反応温度は特に限定はないが、好ましくは 50°C から使用する溶媒の沸点温度までの間である。反応時間は通常3～5時間で終了する。反応液の冷却温度は好ましくは $0\sim 10^{\circ}\text{C}$ であり、2～48時間攪拌するのが好ましい。また、反応液中に活性炭を加えても良い。得られた反応物bは、濾取し、次の工程で用いる。

【0010】工程3において、アルカリは、水酸化ナトリウム水溶液や、水酸化カリウム水溶液などが挙げられ、好ましくは20%水酸化ナトリウム水溶液である。過剰のアルカリで溶解させるとは、上記アルカリを加え $\text{pH}8.0\sim 8.8$ の範囲にすることが好ましい。このとき、不溶物が生じることがあるので、これを濾取する。濾液に酸を加えて pH を調節することにより目的化合物の結晶が析出する。酸としては、塩酸、硫酸等の酸が用いられ、好ましくは $1\text{mol/L}\sim 3\%$ 塩酸である。酸で中和した後、 $\text{pH}3\sim 5$ に調整し、 $10\sim 20^{\circ}\text{C}$ で攪拌することにより、純度の高い目的化合物(I)の無水物又は水和物を得ることができる。

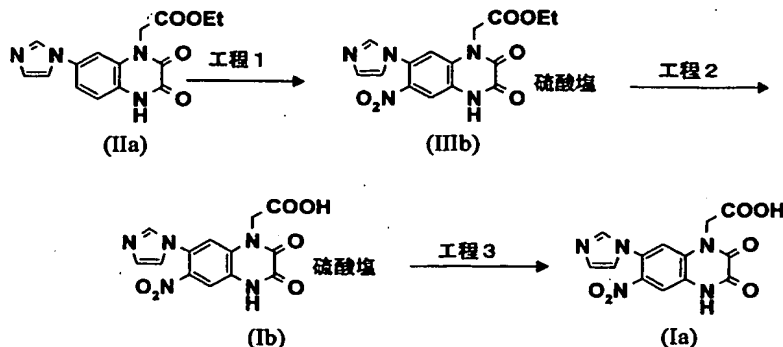
【0011】反応物aは次式

【化9】



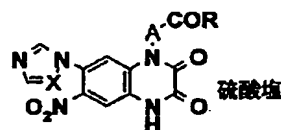
で示される化合物と10%以下の5-ニトロ異性体との混合物である。反応物bは次式

【化10】



工程1：[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチル(化合物(IIa))を硫酸中、硝酸でニトロ化後、反応液を冷水にあげ、冷却

50



で示される化合物と1%以下の5-ニトロ異性体との混合物である。

【0012】上記に示した化合物は、水和物を形成していてもよい。Rが低級アルコキシ基である化合物は、本改良製法中の対応するエステル化合物の硫酸塩を水酸化ナトリウム水溶液などの塩基により脱硫酸塩化させるか、又は対応するカルボキシ化合物を常法のエステル化反応させ得られる。カルボキシ化合物のエステル化反応としては、例えば、カルボキシ化合物を塩化チオニルにより酸塩化物とし、これに対応するアルコールを加える方法、又は、カルボキシ化合物と対応するアルコールの混合物を酸触媒を用いて加熱する方法により得ることができる。Rがアミノ基又はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基である化合物は、対応するカルボキシ化合物を常法のアミド化反応させ得られる。カルボキシ化合物のアミド化反応としては、例えば、カルボキシ化合物を塩化チオニルにより酸塩化物とし、これに対応するアミン、又はアンモニアを加える方法により得ることができる。また、対応するエステル化合物と対応するアミン、又はアンモニアとのエステル-アミド交換反応によって得られる。

【0013】本改良製法は目的化合物(I)を簡便かつ効率に製造し、提供することができる。本発明の製造法を用いることにより[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸(目的化合物(Ia))を効率よく得ることが可能である。以下に、本発明化合物(Ia)を用いた製法について説明する。

【化11】

下攪拌すると、[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチルの硫酸塩(化合物(IIIb))を得る。この時、従来法と同

様、ニトロ基の位置異性体である〔2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル〕酢酸エチル(5-ニトロ異性体)が副生するが(6-ニトロ体:5-ニトロ体=1.8:1)、結晶化において化合物(IIIb)結晶が選択的に晶出し、5-ニトロ異性体は3%程度(HPLC)まで減少する。

工程2:次いで、化合物(IIIb)を硫酸中でエステルを加水分解後、反応液を冷却下撹拌し、〔2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル〕酢酸の硫酸塩(目的化合物(Ib))を得る。この時、前段階のニトロ化反応で副生した5-ニトロ異性体も加水分解されるが、目的化合物(Ib)の結晶化により0.5%以下まで減ずることができる。

工程3:次いで、目的化合物(Ib)を水に懸濁させ、これに水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH8.0~8.8の範囲に調整して溶解させた後、塩酸で中和することにより、目的化合物(Ia)の無水物又は水和物を得ることができる。

【0014】本発明化合物(I)は、アミド結合に基づく幾何異性体或いは互変異性体が存在する。置換基の種類によっては、1個乃至複数個の不斉炭素原子を有する場合もあり、これに基づく(R)体、(S)体等の光学異性体、ラセミ体、ジアステレオマー等が存在する。本発明は、これらの異性体の分離されたものあるいは混合物を全て包含する。本発明化合物は塩を形成する。具体的には、無機酸若しくは有機酸との酸付加塩、あるいは無機若しくは有機塩基との塩であり、製薬学的に許容しうる塩が好ましい。これらの塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸若しくは磷酸等の鉱酸、またはギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸若しくは、トルエンスルホン酸等の有機酸、又はアスパラギン酸若しくはグルタミン酸などの酸性アミノ酸との付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、リチウムなど無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミンなどの有機塩基、リジン、オルニチンなどの塩基性アミノ酸との塩等を挙げることが出来る。更に4級アンモニウム塩であることもできる。4級アンモニウム塩は、具体的には低級アルキルハライド、低級アルキルトリフラート、低級アルキルトシラートまたはベンジルハライド等であり、好ましくはメチルヨージドまたはベンジルクロリド等である。更に、本発明化合物は水和物、エタノール等との溶媒和物や結晶多形を形成することができる。

【0015】このようにして製造された本発明化合物は、遊離化合物、その塩、水和物、溶媒和物、あるいは

結晶多形の物質として単離され、精製される。本発明化合物(I)の製薬学的に許容される塩は、常法の造塩反応に付することにより製造することもできる。単離、精製は、抽出、分別結晶化、各種分画クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。各種の異性体は、適当な原料化合物を選択することにより、あるいは異性体間の物理的性質の差を利用して分離することができる。例えば、光学異性体は適当な原料を選択することにより、あるいはラセミ化合物のラセミ分割法(例えば、一般的な光学活性な塩基とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等)により、立体科学的に純粋な異性体に導くことができる。

【0016】

【実施例】以下に実施例を掲記し、本発明を更に詳細に説明する。本発明は、これらの実施例に何ら制限されるものではない。なお、実施例に示す化合物(II)の製造原料を参考例として説明する。

参考例1

N-[5-(1H-イミダゾール-1-イル)-2-ニトロフェニル]グリシンエチルエステル

N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)グリシンエチルエステル19.2g(79.34mmol)、イミダゾール19g、DMSO15mlの混合物を63~71℃で28.5時間撹拌した。この反応液に水80mlを加え、析出した結晶を濾取し、この結晶を水90ml、エタノール110mlで洗浄し、乾燥し、黄色結晶16.73g(収率72.7%)を得た。

融点:191℃

質量分析値(M/Z):291(M⁺+1)

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ:1.24(3H,t)、4.20(2H,q)、4.41(2H,d)、7.09(1H,d)、7.14(1H,d)、7.16(1H,s)、7.93(1H,s)、8.22(1H,d)、8.47(1H,s)、8.54(1H,t)

【0017】実施例

1)〔2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル〕酢酸エチルの硫酸塩(化合物(IIIb))

〔2, 3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル〕酢酸エチル(化合物(IIa))30.0g(95.45mmol)、濃硫酸90mlの混合物に70%硝酸9.45g(104.99mmol)を0℃以下に加え、0℃で2.5時間撹拌した。反応液を20℃以下で冷水600mlに注ぎ、0℃で12.5時間撹拌した。析出した結晶を濾取し、冷水45mlで洗浄し、乾燥し、黄色結晶27.59g(収率64.0%、純度約96%、5-ニトロ異性体約3%(HPLC))の標記化合物を得た。

融点：204-206℃

質量分析値(M/Z)：360(M⁺+1)

元素分析(C₁₅H₁₃N₅O₆・0.7H₂SO₄・1.3H₂Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値	39.91	3.80	15.52	4.97
実験値	39.64	3.61	15.86	5.00

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ: 1.21(3H,t)、4.17(2H,q)、4.98(2H,s)、7.73(1H,s)、7.90(1H,s)、7.97(1H,s)、8.13(1H,s)、9.10(1H,s)、12.68(1H,s)

【0018】2) [2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸の硫酸塩(目的化合物(Ib))

[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸エチルの硫酸塩(化合物(I11b)) 30.0g(66.46mmol)、水

融点：280-282℃

質量分析値(M/Z)：332(M⁺+1)

元素分析(C₁₃H₉N₅O₆・0.8H₂SO₄・1.5H₂Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
計算値	35.75	3.14	16.04	5.87
実験値	35.53	3.04	16.30	5.84

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ: 4.88(2H,s)、7.76(1H,s)、7.92(1H,s)、7.99(1H,s)、8.14(1H,s)、9.17(1H,s)、12.68(1H,s)

【0019】3) [2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸(目的化合物(Ia))

[2,3-ジオキソ-7-(1H-イミダゾール-1-イル)-6-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-1-イル]酢酸の硫酸塩(目的化合物(Ib)) 60.0g(137.39mmol)、水540mlの混合物に、20%水酸化ナトリウム溶液97.8

融点：300℃以上(分解)

質量分析値(M/Z)：332(M⁺+1)

元素分析(C₁₃H₉N₅O₆・H₂Oとして)

	C(%)	H(%)	N(%)
計算値	44.71	3.17	20.05
実験値	44.66	3.05	20.00

核磁気共鳴スペクトル(DMSO-d₆、TMS内部標準)

δ: 4.95(2H,s)、7.10(1H,s)、7.39(1H,s)、7.72(1H,s)、7.87(1H,s)、8.00(1H,s)、12.57(1H,s)

【0020】

【発明の効果】本発明の目的化合物(I)は、AMPA受容体拮抗剤として有用であることは前記のとおりである。本発明の改良製法は、有用な本発明の目的化合物

(I)を上記詳細な工程の説明で記載していると通りの工程により製造するものであって、かつ目的化合物

432ml、濃硫酸33.65gの混合物を常圧下、101~102℃に加熱攪拌し、3.5時間かけて溶媒を約150ml留去させた。反応液に活性炭1.5gを加え、75~80℃で1.5時間攪拌した後、活性炭を濾別し、濾液を冷却して2.5℃で10.5時間攪拌し、析出した結晶を濾取し、冷水45mlで洗浄、乾燥し、黄色結晶25.29g(収率87.1%、純度99.6%(HPLC))の標記化合物を得た。

gを15℃以下で少しずつ加えて、pHを8.3に調整し、不溶物を濾別し、この不溶物を水60mlで洗浄した。洗浄液を濾液に混合した後、38%塩酸22.7g、1mol/L塩酸18mlを1~2℃で少しずつ加え、pH3.8に調整した後、15℃で14時間攪拌し、析出した結晶を濾取し、水270mlで洗浄し、乾燥し、黄色結晶46.48g(収率96.9%)の標記化合物を得た。

(I)の硫酸塩を本工程の中間体として使用するものである。該中間体は、ニトロ基の位置異性体の水溶性が、目的とする化合物の水溶性とは大きく異なることを利用することにより、位置異性体の除去のために煩雑な作業を短縮することができ、目的化合物(I)の硫酸塩を中間体として使用することは、非常に有益である。本発明

の製造法を採用することにより、以下のような課題の解決が可能となる。

- (1) 大量の発煙硝酸を使用しないことにより、危険性、及び取り扱いの困難さが回避される。
- (2) ニトロ化反応で副生するニトロ基の位置異性体除去のためのpHの段階的調整による濾別といった特別な

操作を要さず、目的の化合物の硫酸塩を効率よく得ることができる。

- (3) 従来、不安定なアルカリ条件下で加水分解を行っていたのを酸性条件で行うことにより純度の高い目的化合物を収率よく得ることができる。